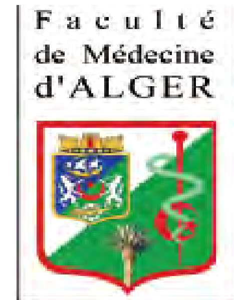


MEDECINE 2eme ANNEE

BIOCHIMIE CLINIQUE

Dr BOUAZDI

CENTRE MAHERZI Novembre 2015



Exploration du métabolisme des lipides

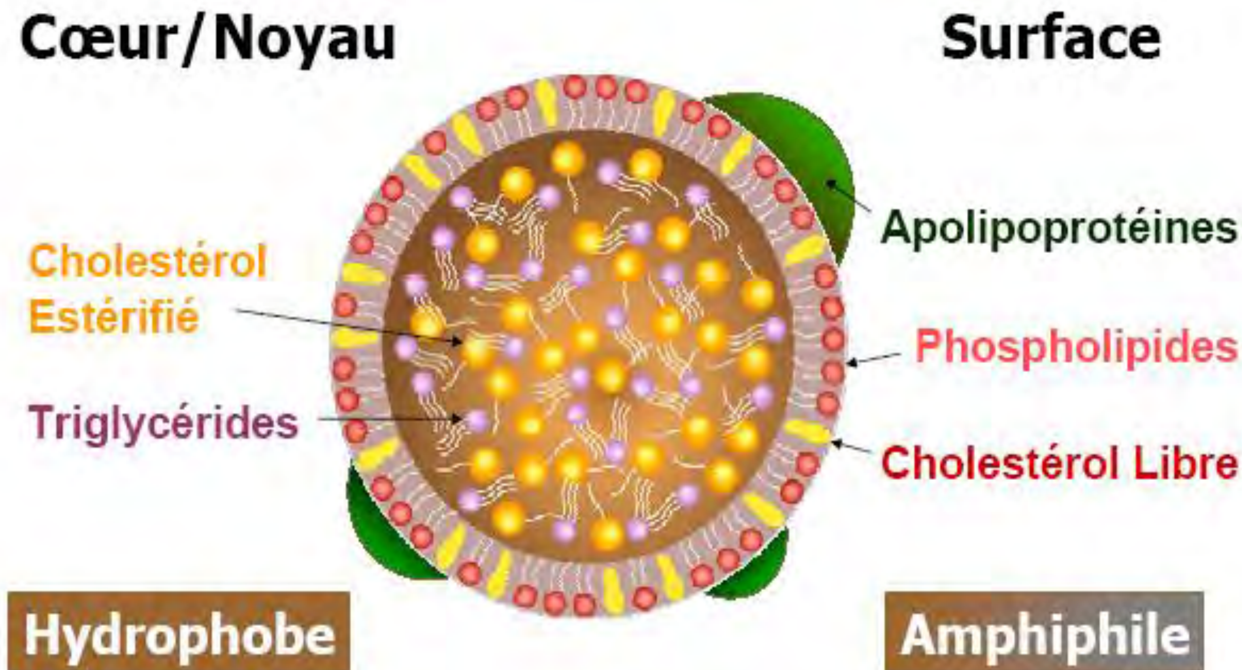


2eme PARTIE :

LES LIPOPROTEINES

Structure et métabolisme

Dans le sang: transportés sous forme d'une association moléculaire lipidoprotéique soluble : **Lipoprotéines**

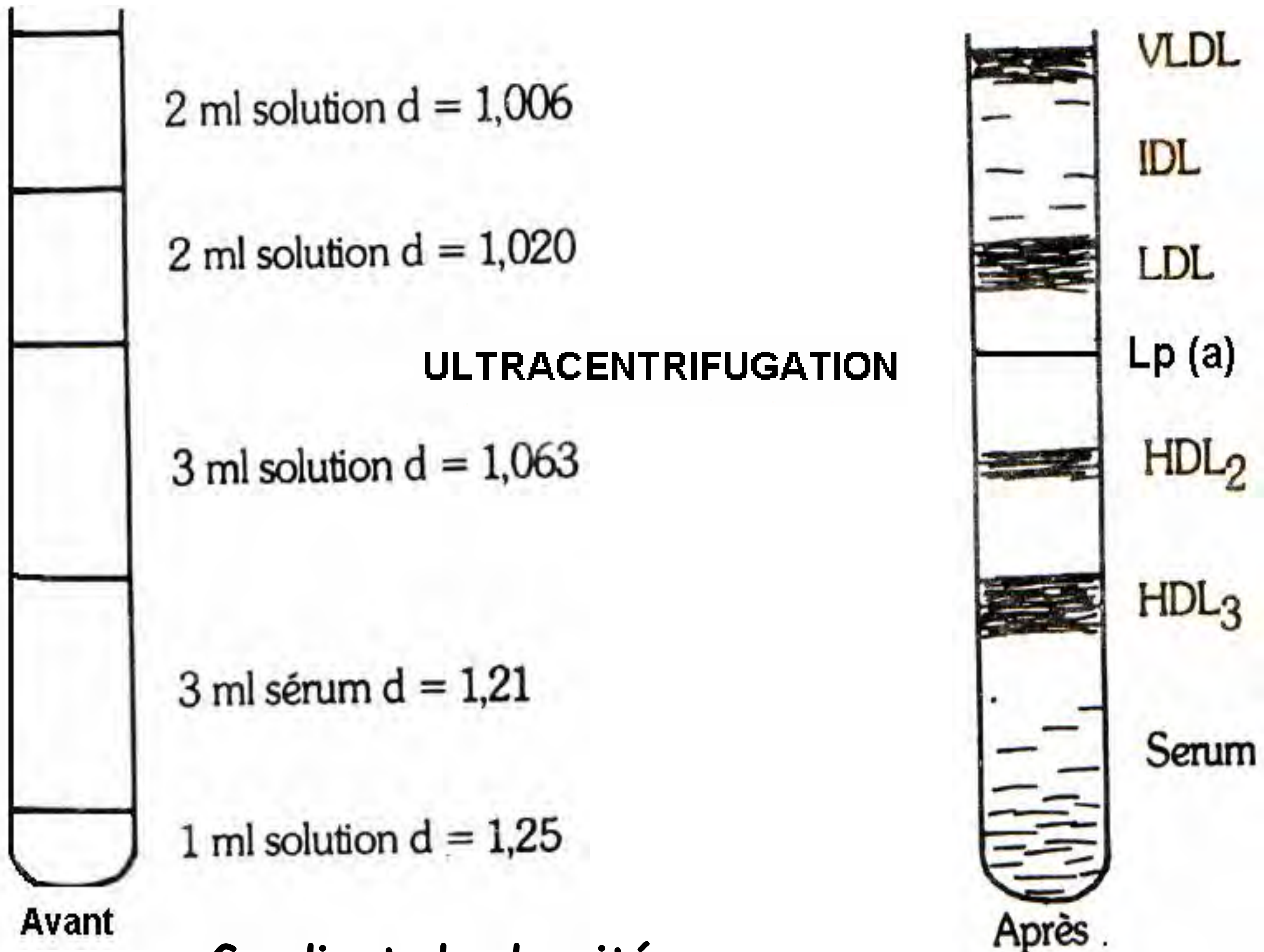


NB :Acides gras libres transportés par l'albumine.

CLASSIFICATION :

- Selon 2 critères :
- - La densité.
- - La mobilité élèctrophorètique.

Classification selon la densité



Gradient de densité

Classification selon la densité :

Les chylomicrons.

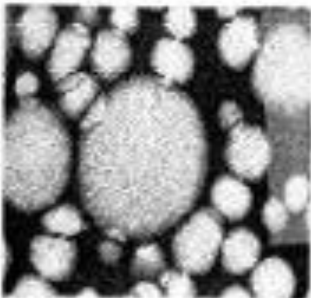
VLDL Very Low Density Proteins
Lipoprotéines de très basse densité

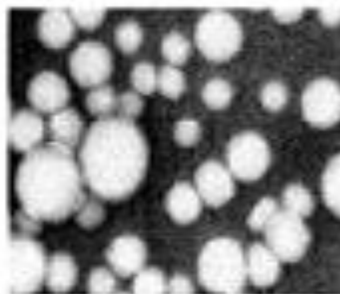
IDL Intermediate Density Proteins
Lipoprotéines de densité intermédiaire

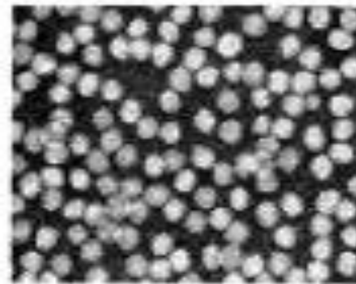
LDL Low Density Proteins
Lipoprotéines de basse densité

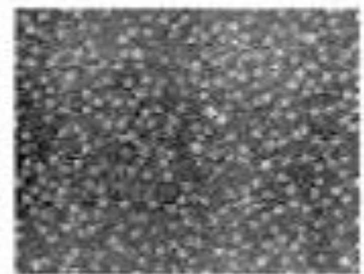
HDL High Density Proteins
Lipoprotéines de haute densité

NB : la Lp (a) présentes chez certains patients

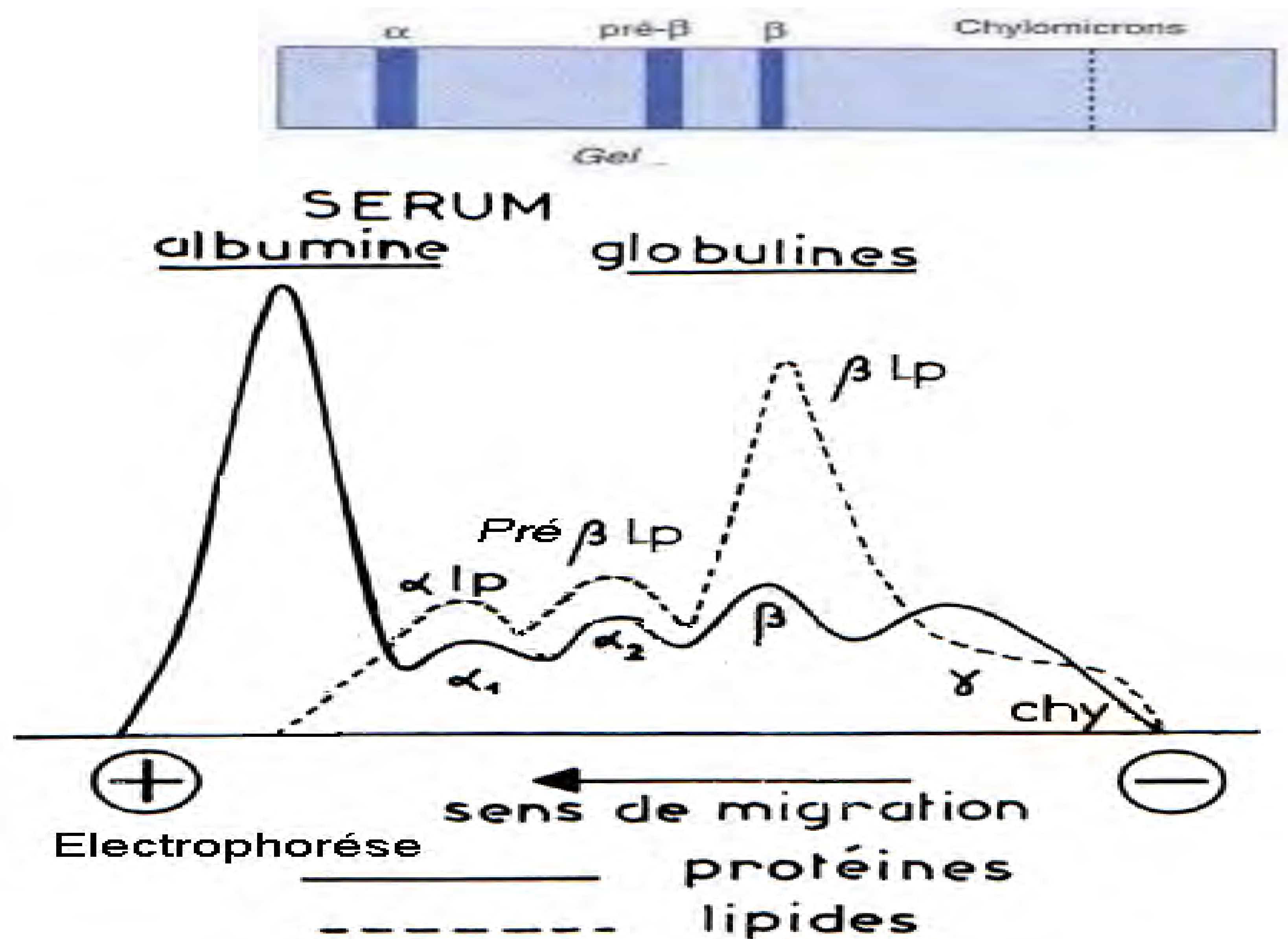








Classification selon la mobilité électrophorétique



Selon leur mobilité éléctrophorètique :

Electrophorèse	Ultracentrifugation
α LP	HDL
β LP	LDL
pré β LP	VLDL
LP immobiles	chylomicrons

NB : les chylomicrons ne sont pas retrouvés dans un sérum a jeun leur présence signe une pathologie

On a :

- α-lipoprotéines (HDL)
- pré-β lipoprotéines (VLDL)
- β lipoprotéines (LDL)
- Les Chylomicrons : au point de dépôt

CARACTERISTIQUES DES LIPOPROTEINES

	chylomicrons	VLDL	LDL	HDL
Diamétre	10^2-10^3	30-70	15-25	6-15
Densité	< 0,94	0,94 < d <1,006	1,006 < d< 1,063	1,063 < d < 1,27
Mobilité électrophorétique	DEPOT	PREβ	β	α
Lipides	98% TG=87% CH=3%	90% TG=60% CH=17%	78% TG=10% CH=45%	48% TG=6% CH=17%
Proteines	2%	10%	22%	52%
Apolipoproteines	AIV, B48, C	B100, C	B100	AI, AII, C

Principales classes de lipides portées par les lipoprotéines

- Chylomicrons: Triglycérides (en périodes post prandiales)

- VLDL: Triglycérides Endogènes

- LDL: Cholestérol

- HDL: Cholestérol et Phospholipides

Noter Bien:

- LPP riches en triglycérides:
  - Chylomicrons,
  - VLDL,
  - une partie des IDL

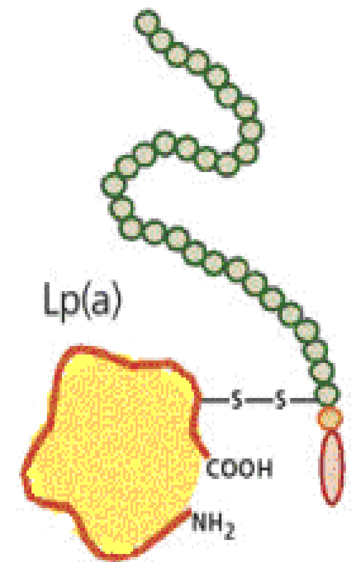
- LPP riches en cholestérol
  - LDL
  - HDL

LES APOLIPOPROTEINES

protéines constituant les lipoprotéines = Apoprotéines

apoproteines	lieu de synthèse	% et présence dans	rôles
A I	Intestin, foie	60- HDL 12 -chylomicron	activateur de la LCAT
A II	intestin, foie	25 -HDL	structure
A IV	intestin	4 -chylomicron	empaquetage des TG exogène
B 48	intestin	28 -chylomicron	empaquetage des TG exogènes
B100	foie	35 -VLDL 98 -LDL	reconnaissance des récepteurs au LDL
C	foie	50 -chylomicron 50 -VLDL 2 -LDL 10 -HDL	CI= Inhibiteur de la CETP activateur de la LCAT CII= activateur de la LPL CIII= inhibiteur de la LPL
E	Intestin, foie	2 -chylomicron 15 -VLDL 5 -HDL	reconnaissance des récepteurs B100/E

Remarque: La lp (a) =



- LDL circulantes + apoprotéine (a)
(apoprotéine (a) synthétisée par le Foie liée par un pont disulfure à l'apo B100)
- Très athérogène et thrombogéne
- Taux génétiquement déterminé et ne variant guère au cours de la vie
- Résiste à tout traitement diététique et médicamenteux, sauf à l'acide nicotinique.

METABOLISME DES LIPOPROTEINES:

1- Métabolisme des chylomicrons
2- Métabolisme des VLDL
3- Métabolisme des HDL
4- Métabolisme des LDL
5- Conséquences de l'hypercholestérolémie

Le métabolisme des LPP nécessite :

1- Les enzymes
2- Les protéines de transfert
3- Les récepteurs

1 Les enzymes

la lipoprotéine lipase

la lipase hépatique

la lécithine-cholestérol-acyl-transférase

- **La lipoprotéine lipase**

- Synthétisée dans de nombreux tissus (le tissu adipeux et les muscles striés +++).
- Fonction d'hydrolyser des TG des VLDL et des chylomicrons.
- Libère des AG qui seront sont captés par les tissus pour leur besoin métabolique.
- Stimué par l'apo C_{II}.
- Inhibé par l'apo C_{III}.
- Sa synthèse dans le tissu adipeux est stimulée par l'insuline.
- Stimulé par l'héparine.

- **La lipase hépatique**

- Même structure que la lipoprotéine lipase.
- Synthétisée par le foie
- Localisée à la surface des cellules endothéliales hépatiques.
- Hydrolyse les HDL2 en HDL3.

- **La Lécithine-Cholestérol-Acyl-Transférase (LCAT)**

- Synthétisée par le foie.
- Associe aux HDL dans le compartiment sanguin
- Estérifie le cholestérol libre capté à la surface des cellules.
- Activé par l'apolipoprotéine A-I.

2 Les protéines de transfert

- Echangent les lipides entre les différentes lipoprotéines dans le compartiment sanguin.

- La CETP ou Cholesterol Ester-Transfer Protein)
- La PLTP (Phophoslipid Transfer Protein)

- **La CETP (Cholesterol Ester-Transfer Protein)**

- Catalyse le transfert réciproque des TG et du CE entre les HDL et les VLDL.
Le CE est transféré des HDL vers les VLDL et les TG dans le sens inverse.
- Synthèse au niveau du foie (+++), de l'intestin, du tissu adipeux et des surrénales.

- **La PLTP (Phophoslipid Transfer Protein)**
- Assure le transfert des phospholipides entre les lipoprotéines.

3 Les récepteurs

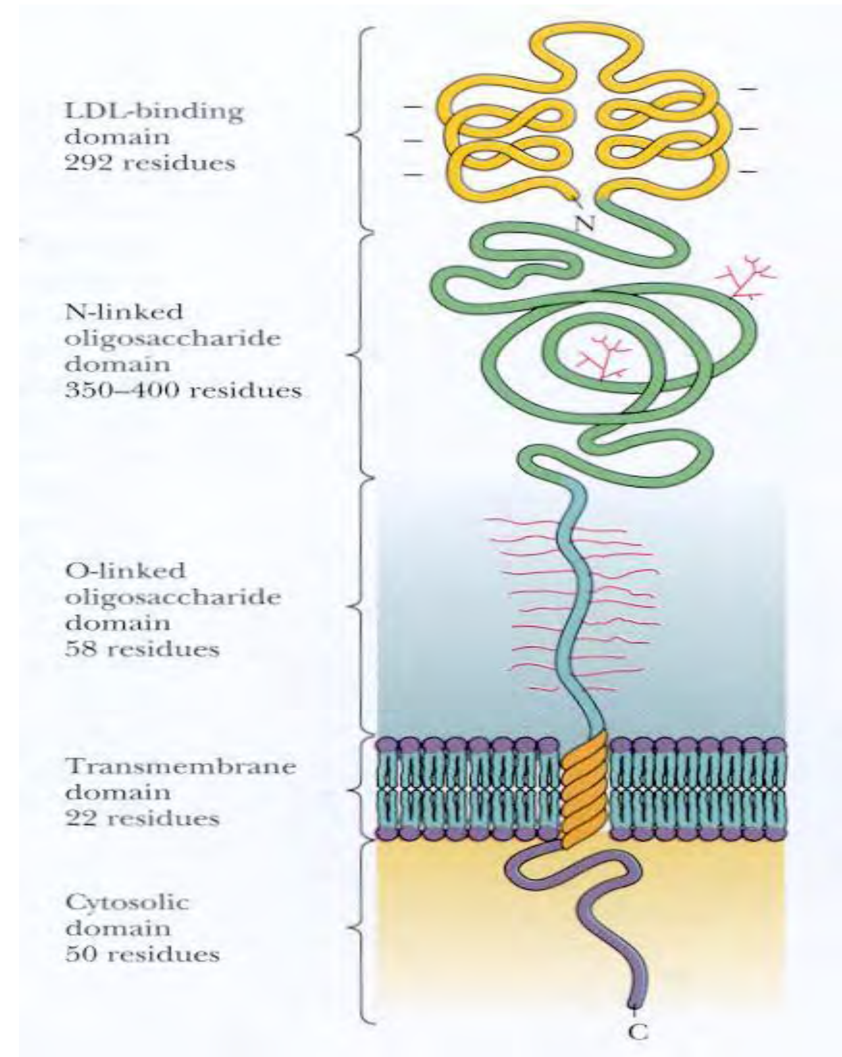
Récepteurs membranaires:

- Le LDL-récepteur (ou récepteur B/E)
- Les récepteurs " poubelle " ou récepteurs " scavenger " de classe A
- Le LRP (LDL-Receptor Related Protein)
- Le récepteur ABC-A1 (ATP Binding Cassette)
- Le récepteur " scavenger " de classe B et de type 1 (SR-B1)

- **Le LDL-récepteur (ou récepteur B/E)**

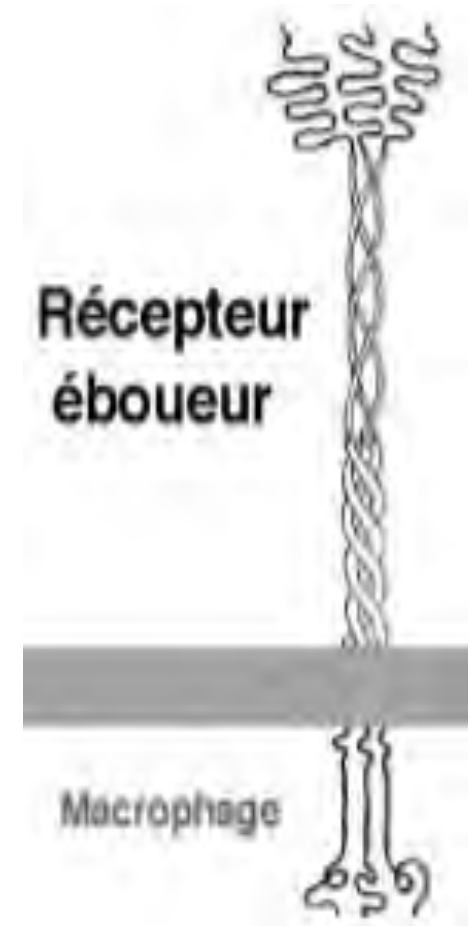
Régulés par le cholestérol intracellulaire
Reconnaît l'Apo B et l'Apo E (LDL et IDL).

Ne reconnaît pas l'Apo B48.



- **Les récepteurs " poubelle " ou récepteurs " scavenger "** de classe A

Présents surtout sur les macrophages.
Existe différents types
Captent les LDL oxydés.
Ne sont pas être régulés par le cholestérol intracellulaire.
Sont toujours présents et fonctionnels à la surface des cellules.



- **Le LRP (LDL-Receptor Related Protein)**

Reconnaît l'Apo E mais pas l'Apo B100
Capte les résidus des chylomicrons et des VLDL
Siége au niveau du foie.

- **Le récepteur ABC-A1 (ATP Binding Cassette)**

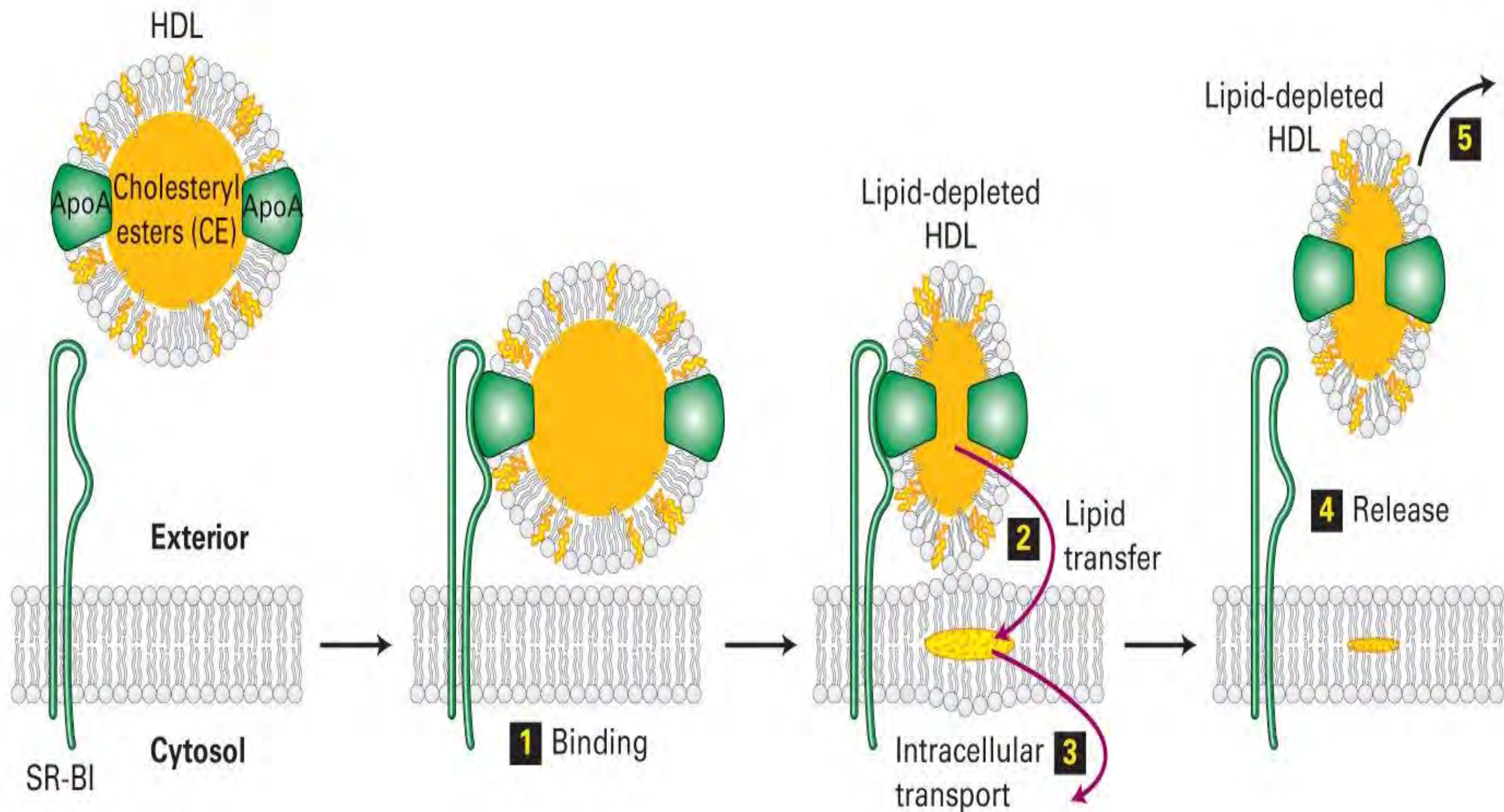
Transporteur transmembranaire dépendant de l'ATP.
Permet aux HDL naissantes de capter le cholestérol libre des cellules (assure son export de la cellule aux HDL).

Se comporte comme une sorte d'aspirateur qui attire le cholestérol présent à l'intérieur de la cellule vers la membrane cellulaire où il peut être pris en charge par les HDL natives.

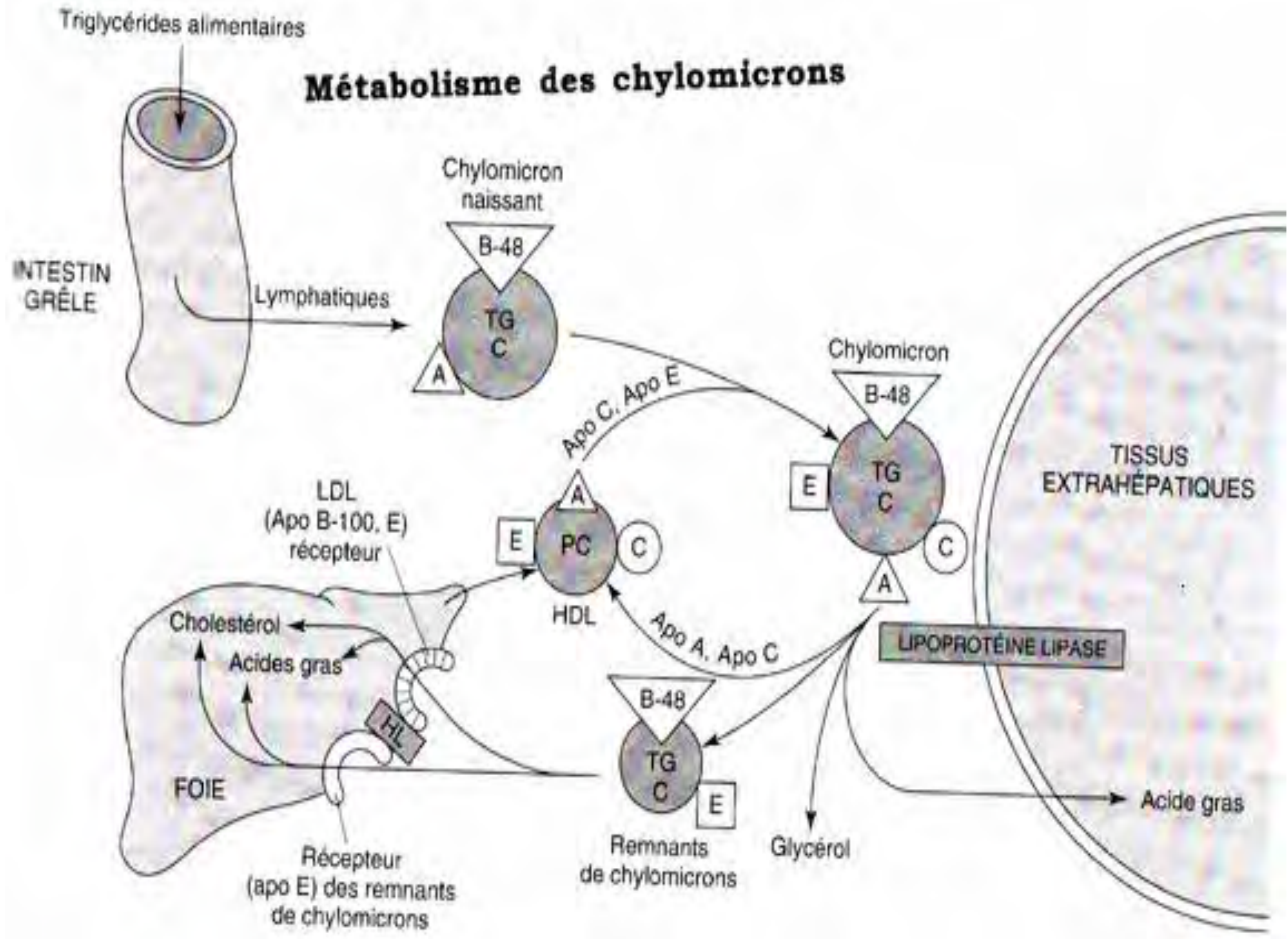
- **Le récepteur “ scavenger ” de classe B et de type 1 (SR-B1)**

Intervient dans le métabolisme des HDL.
Contrôle l'épuration des HDL au niveau du foie.
Permet le transfert (l'afflux, l'entrée) du CE sans internaliser les HDL.

SR-BI (scavenger receptor, class B, type 2)



1- Métabolisme des chylomicrons


Triglycérides alimentaires
Métabolisme des chylomicrons
Chylomicron naissant
B-48
INTESTIN GRÊLE
Lymphatiques
TG
C
A
Chylomicron
Apo C, Apo E
B-48
TISSUS EXTRAHÉPATIQUES
E
TG
C
LDL
(Apo B-100, E)
récepteur
A
E
PC
C
C
A
HDL
Cholestérol
Acides gras
Apo A, Apo C
LIPOPROTÉINE LIPASE
HL
B-48
TG
C
E
FOIE
Acide gras
Récepteur
(apo E) des remnants
de chylomicrons
Remnants
de chylomicrons
Glycérol

1- Métabolisme des chylomicrons

Formés dans l'entérocyte :

Formés par des triglycérides, des phospholipides, du cholestérol estérifiée liés aux apo B 48, AI, AIV et E

Quittent l'intestin par les vaisseaux chylifères (lymphatiques) et gagnent, via le canal thoracique, la circulation générale

Reçoivent des apo C provenant des HDL.

Subissent l'action de la lipoprotéine lipase.

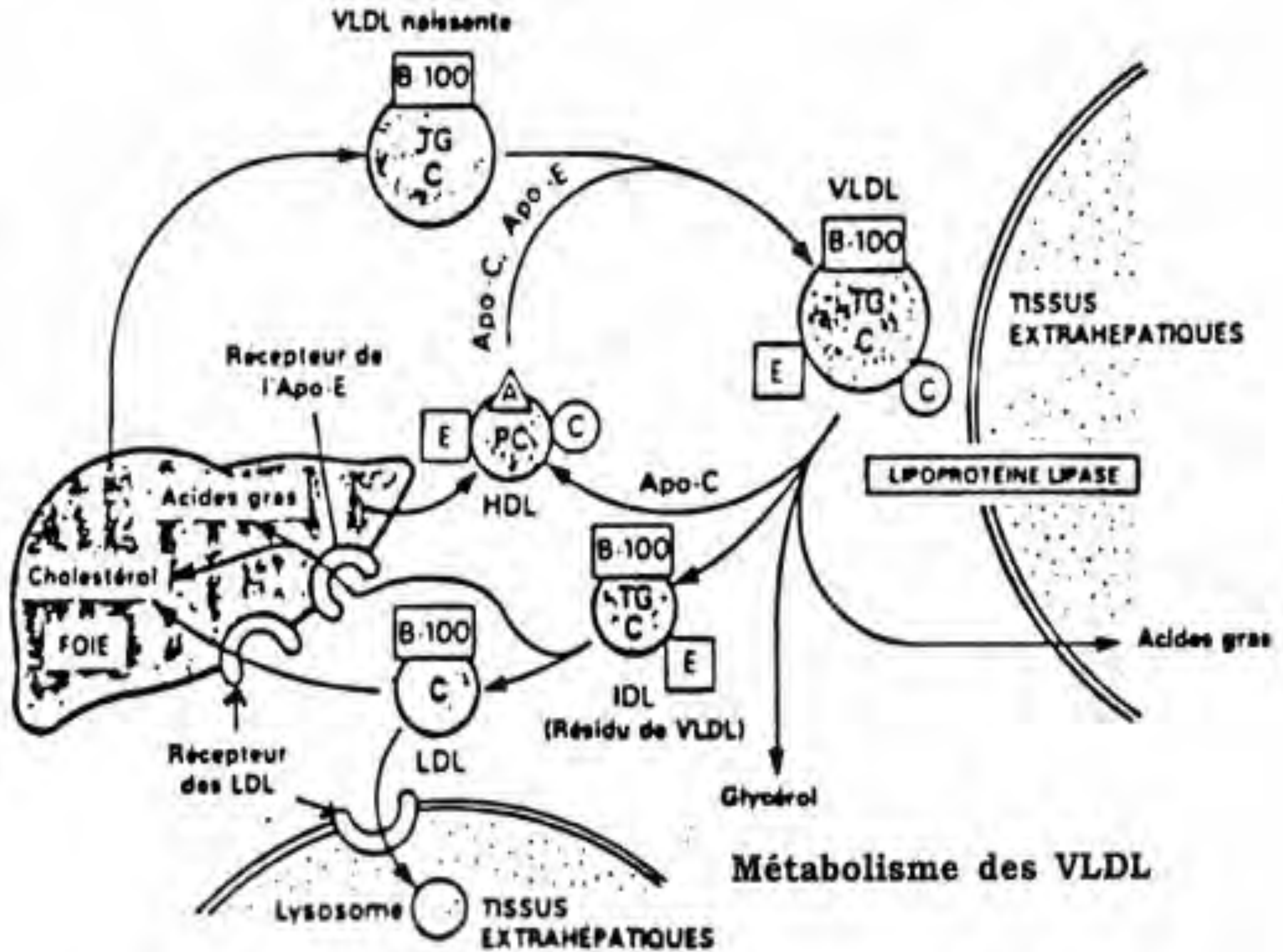
Perdent leur AG

Se transforment en Remnants ou restes de chylomicrons

Ceux-ci seront captés les LRP du foie

Rôle des chylomicrons = transporteurs de TG exogènes

2- Métabolisme des VLDL:



Métabolisme des VLDL

2- Métabolisme des VLDL:

Sont formés dans le foie

Constitués de lipides (TG et Cholestérol),
d'une Apo B 100 et des Apo E.

Sont libérés dans les vaisseaux capillaires

Reçoivent des apo C provenant des HDL.

Subissent l'action de la lipoprotéine lipase.

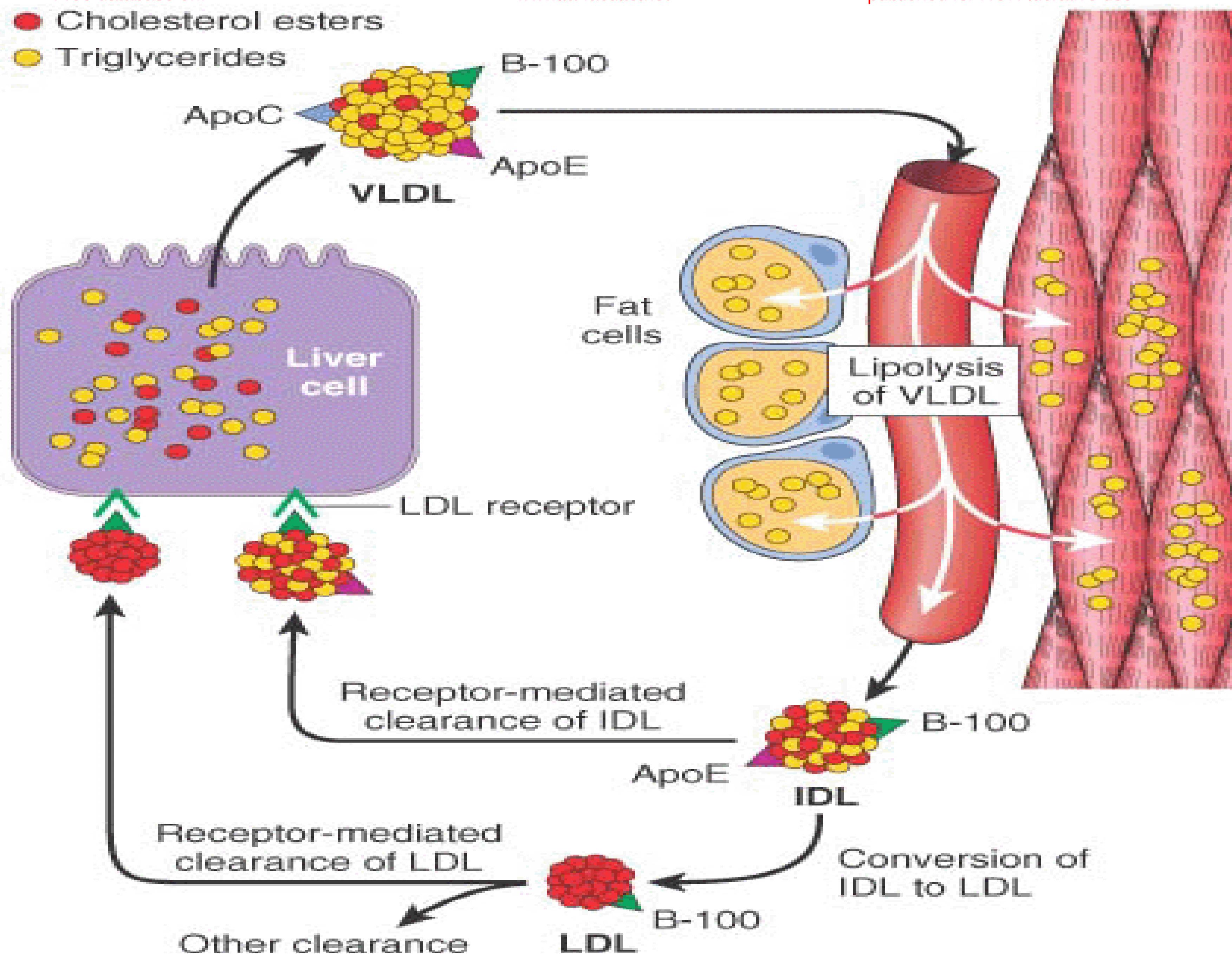
Perdent leur AG

Se transforment en IDL.

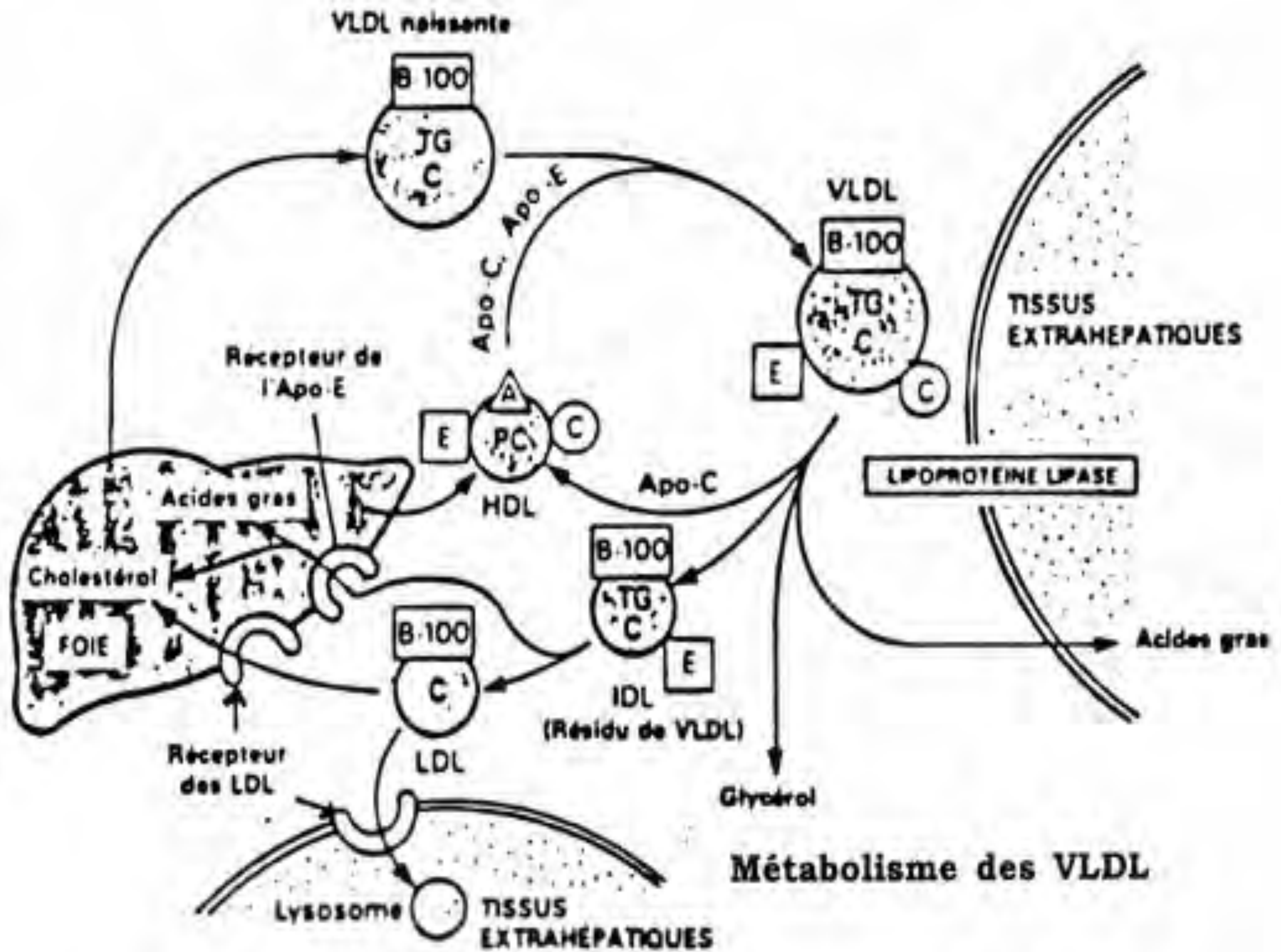
Rôle des VLDL = transporteurs de TG endogènes

Une partie des IDL va se fixer au LDL-récepteur hépatique

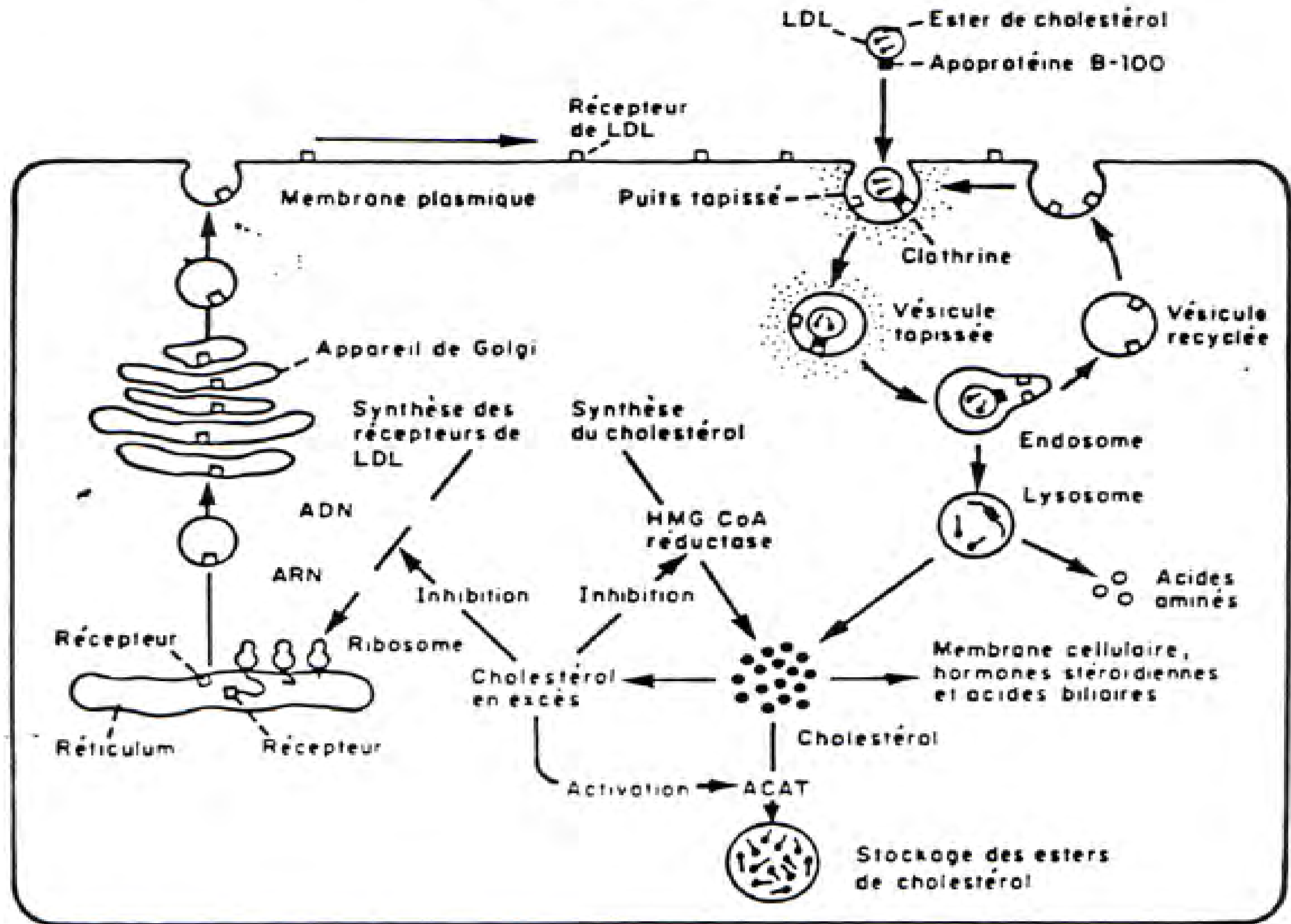
Une partie s'enrichit en CE, perd l'Apo E et se transforme en LDL.


Cholesterol esters
Triglycerides
B-100
ApoC
ApoE
VLDL
Liver cell
Fat cells
Lipolysis of VLDL
LDL receptor
Receptor-mediated clearance of IDL
B-100
ApoE
IDL
Receptor-mediated clearance of LDL
Conversion of IDL to LDL
B-100
Other clearance
LDL

3- Métabolisme des LDL



Métabolisme des VLDL


Métabolisme des LDL
LDL
Ester de cholestérol
Apoprotéine B-100
Récepteur de LDL
Membrane plasmique
Puits tapissé
Clathrine
Vésicule tapissée
Vésicule recyclée
Endosome
Lysosome
Acides aminés
Appareil de Golgi
Synthèse des récepteurs de LDL
Synthèse du cholestérol
ADN
ARN
HMG CoA réductase
Inhibition
Inhibition
Récepteur
Ribosome
Cholestérol en excès
Membrane cellulaire, hormones stéroïdiennes et acides biliaires
Réticulum
Récepteur
Cholestérol
Activation
ACAT
Stockage des esters de cholestérol

3- Métabolisme des LDL

Les LDL prennent naissance dans les vaisseaux sanguin à partir des VLDL via les IDL
par perte des Apo E et C
et par enrichissement en CE à partir des HDL
se fixent sur les LDL récepteurs membranaires
sont internalisés sous forme de complexe (Apo B100 et récepteur)
L'Apo B100 et le récepteur sont dégradés en acides aminés qui seront recyclés dans la cellule.
Le cholestérol libéré dans le cytoplasme servira aux synthèses cellulaires (intégration dans la membrane plasmique, synthèse des hormones stéroïdes etc...)

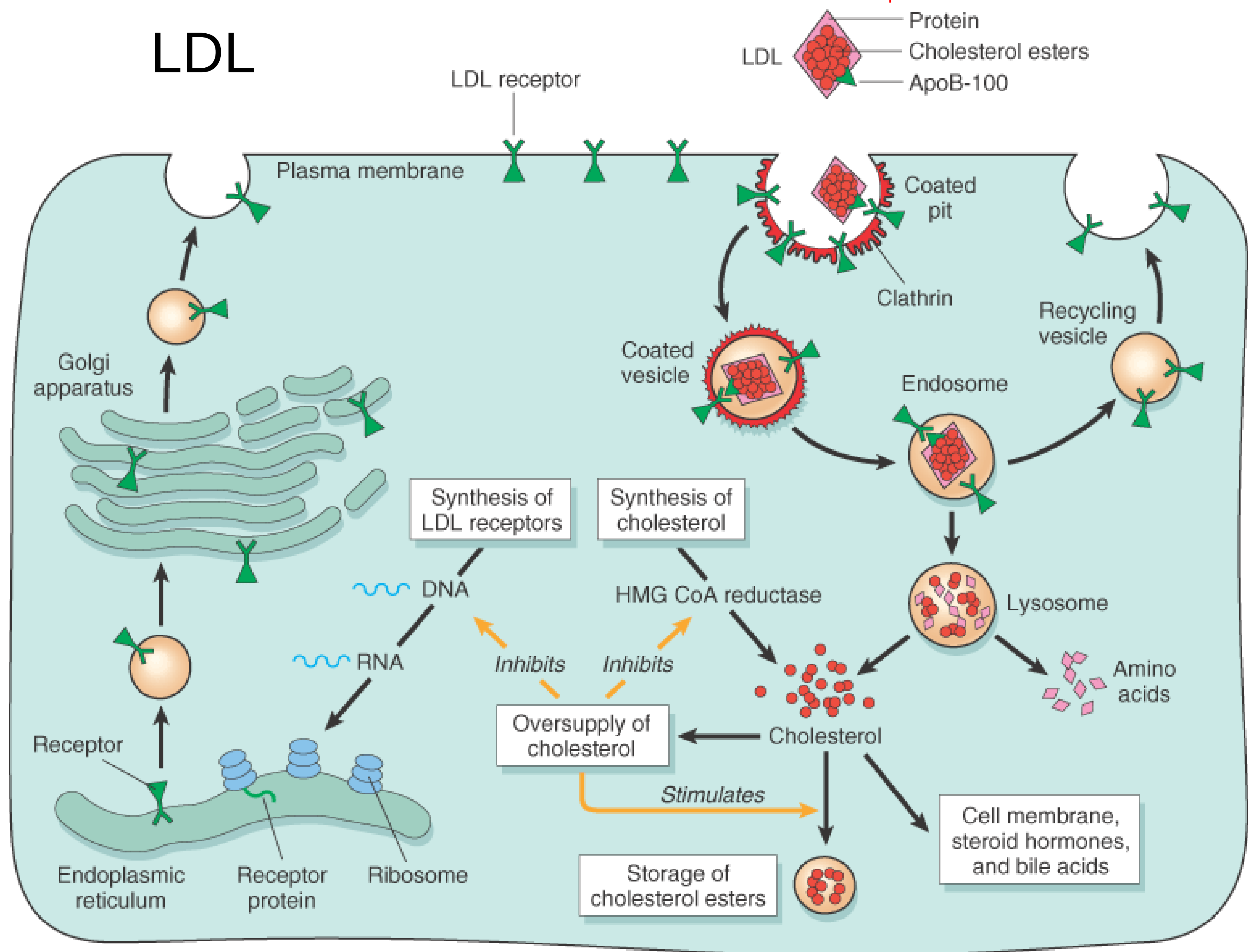
Rôle des LDL = Transport du cholestérol du foie vers les tissus périphérique

L'augmentation du cholestérol intracellulaire a un triple effet

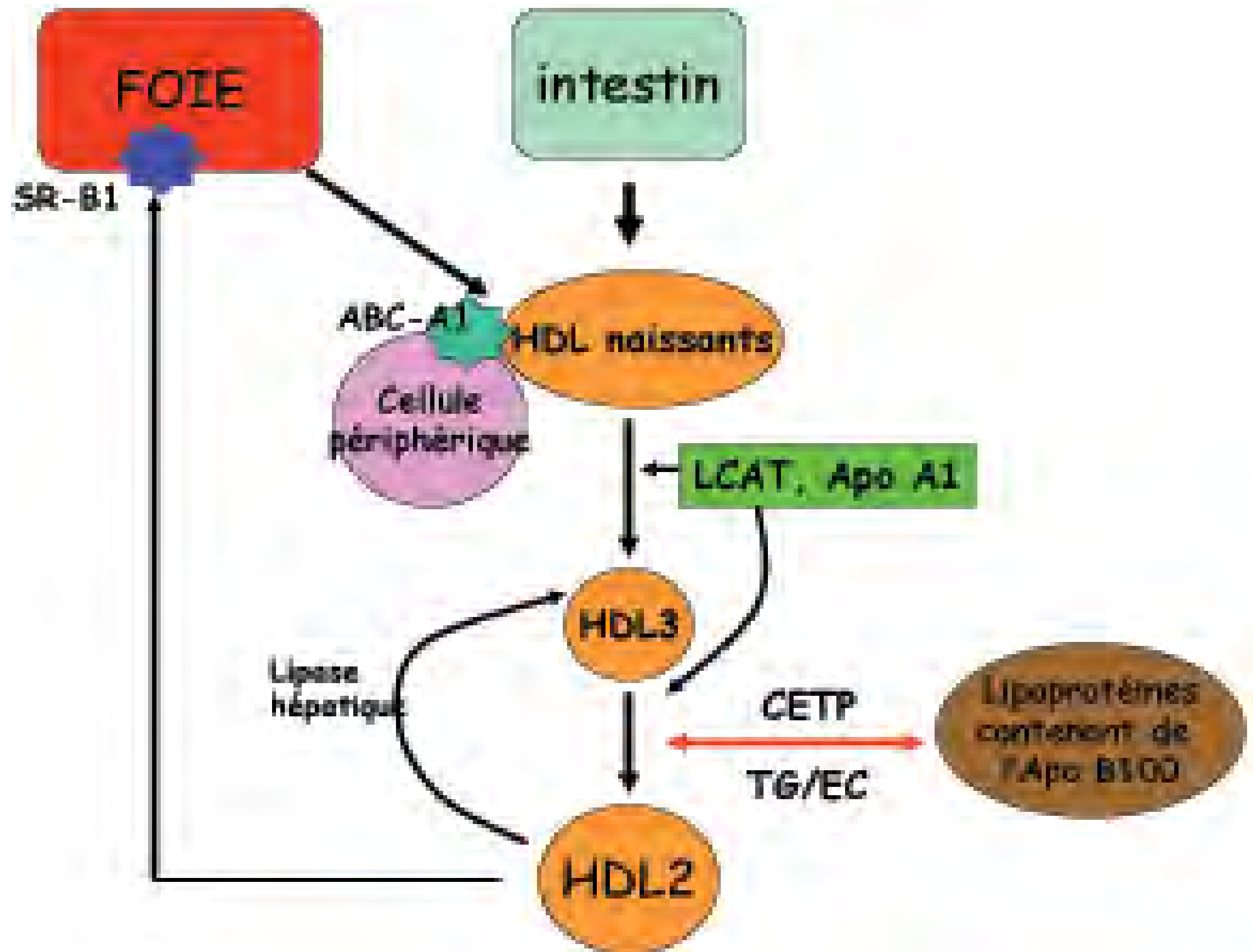
- Inhibition de l'HMG CoA réductase (la synthèse de cholestérol par la cellule est inhibée).
- Inhibition de la synthèse des récepteurs membranaires des LDL
- Activation de l'ACAT

Ces processus évitent la surcharge en cholestérol libre des tissus périphériques et permettent la régulation de l'apport de cholestérol libre à ces tissus.

LDL


LDL receptor
LDL
Protein
Cholesterol esters
ApoB-100
Plasma membrane
Coated pit
Clathrin
Recycling vesicle
Coated vesicle
Endosome
Golgi apparatus
Synthesis of LDL receptors
Synthesis of cholesterol
DNA
HMG CoA reductase
Lysosome
RNA
Inhibits
Inhibits
Amino acids
Receptor
Oversupply of cholesterol
Cholesterol
Stimulates
Cell membrane, steroid hormones, and bile acids
Endoplasmic reticulum
Receptor protein
Ribosome
Storage of cholesterol esters

4- Métabolisme des HDL


FOIE
SR-B1
intestin
ABC-A1
HDL naissants
Cellule périphérique
LCAT, Apo A1
HDL3
Lipase hépatique
CETP
TG/EC
lipoprotéines contenant de l'Apo B100
HDL2

4- Métabolisme des HDL

Synthétisés dans le foie et l'intestin
Naissent sous forme de HDL native, de forme discoïde qui possèdent l'Apo AI et l'Apo AII

L'interaction de l'Apo A1 des HDL natives avec la membrane cellulaire stimule l'hydrolyse du cholestérol estérifié présent dans la cellule et son export sous forme libre vers les HDL grâce au récepteur ABC-A 1

Le Cholestérol est estérifié par la LCAT activée par l'Apo A1 et on obtient les HDL3

Les HDL3 sont sphériques et renferment du CE. Dans la circulation, ces HDL3 reçoivent des Apo C, E et s'enrichissent en TG et perdent du CE sous l'action de la CETP.

Se transforment en HDL 2 (contiennent du CE et des TG)

Ces HDL2 arrivent au niveau du foie et sont :

Soit recyclées en HDL 3 après hydrolyse des TG par la lipase hépatique

Soit captées par le foie via des récepteurs

Soit vidé de leur CE grâce au récepteur SRB-I.

Le cholestérol est converti en acides biliaires ou resté tel quel et éliminé dans la bile.

Rôle des HDL:

Jouent un rôle de navette entre les tissus périphériques et le foie et entre les autres lipoprotéines.

Transportent environ 25 % du cholestérol plasmatique (et des phospholipides).

Assurent le transport du cholestérol libre en excès des tissus périphériques vers le foie (transport inverse)

Transport du cholestérol:

Il existe 2 courants de transport du cholestérol:

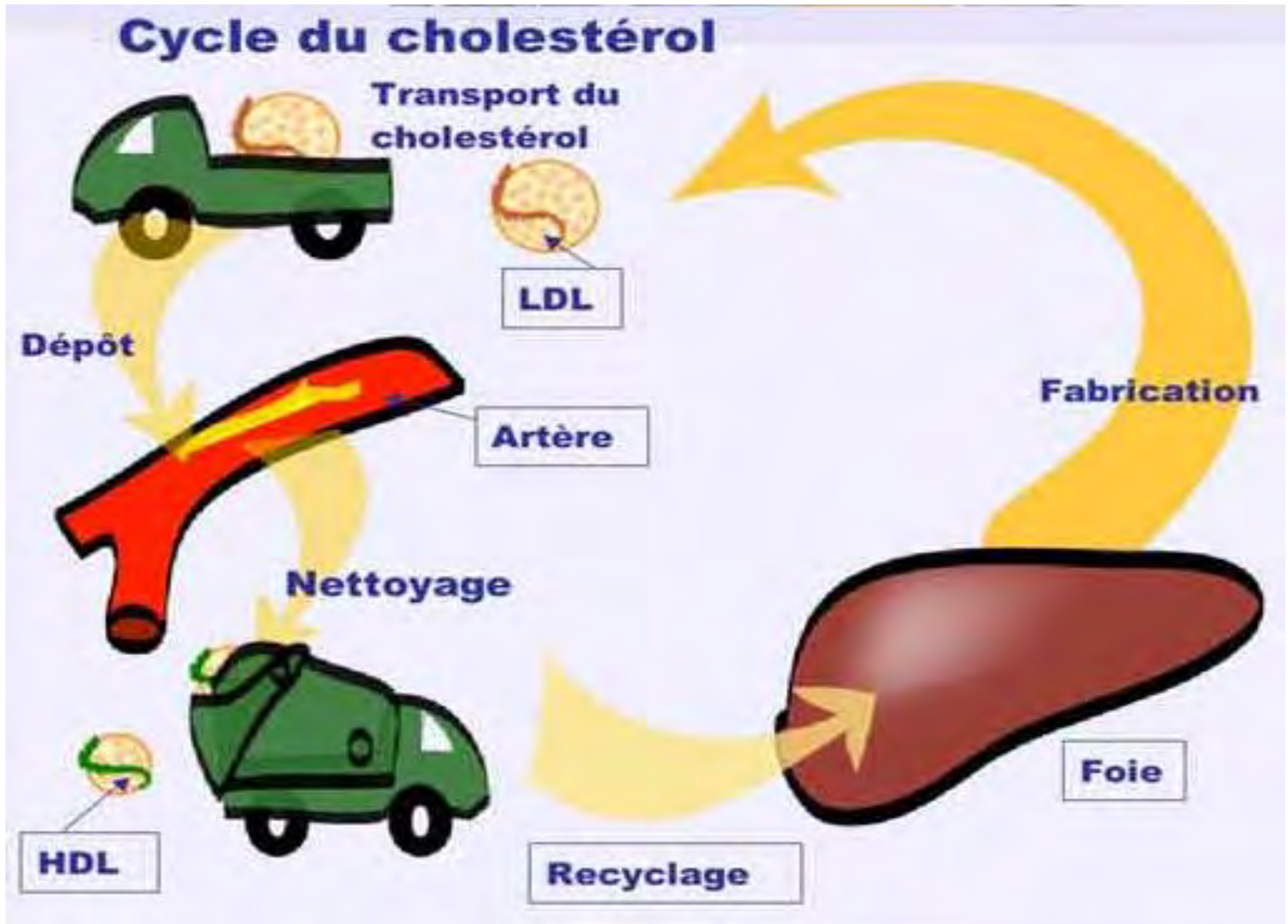
Transport du cholestérol du foie vers les tissus périphériques = assuré par les LDL (courant d'influx)

Transport du cholestérol des tissus périphériques vers le foie ou transport reverse ou inverse = assuré par les HDL (courant d'efflux ou de retour) et les LDL

Tout déséquilibre entre ces deux courants, au détriment du deuxième, s'accompagne d'une accumulation périphérique de cholestérol avec risque d'athérosclérose.

Les lipoprotéines sont impliques dans le processus athéromateux, et constituent suivant le type ;
un facteur de risque ou une protection vis a vis de l'athérosclérose

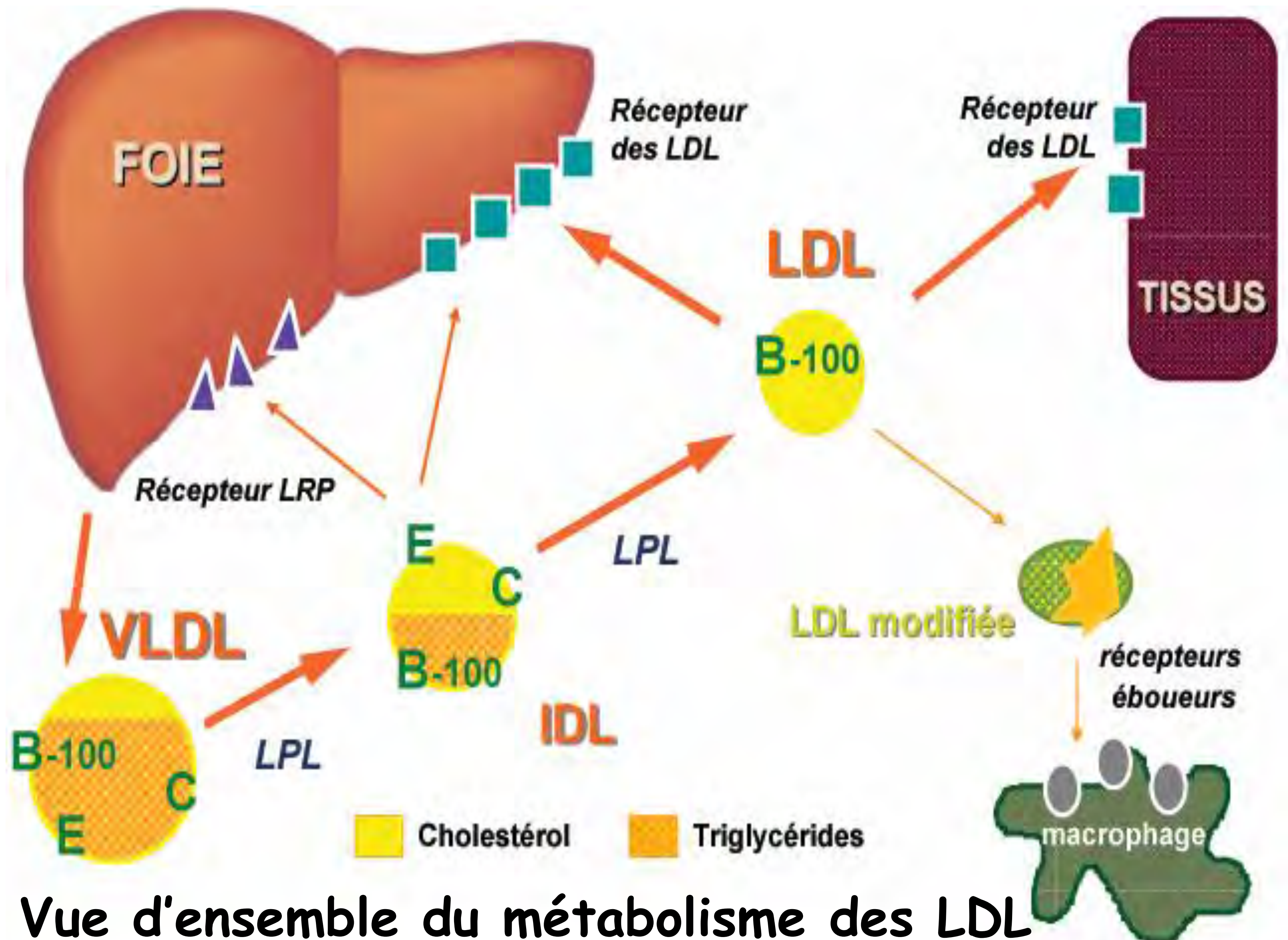
Le LDLcholestérol = mauvais cholestérol =
"athérogènes"
Le HDLcholestérol = bon cholestérol =
"anti-athérogènes"


Cycle du cholestérol
Transport du cholestérol
LDL
Dépôt
Artère
Fabrication
Nettoyage
Foie
HDL
Recyclage

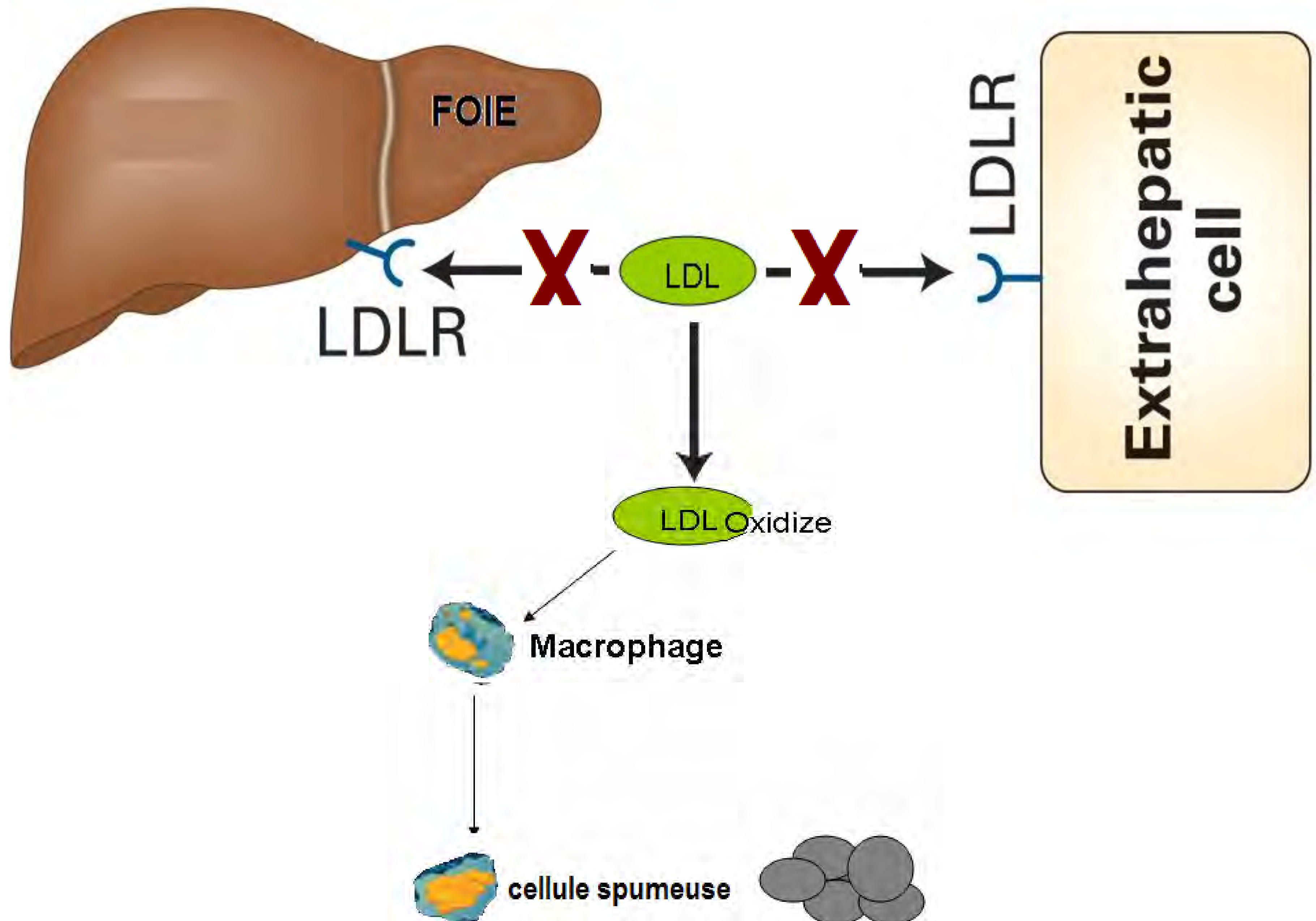
- L'Apo AI (liée aux HDL)
  = marqueur du courant de retour du cholestérol
  = en corrélation avec le HDL cholestérol
  (fraction anti-athérogène)

- L'Apo B100 (lié aux LDL)
  = marqueur du courant d'influx
  = en corrélation avec le LDL cholestérol
  (fraction athérogéne)

5-Conséquences de l'hypercholestérolémie



Vue d'ensemble du métabolisme des LDL


FOIE
LDLR
LDL
LDLR
Extrahepatic cell
LDL Oxidize
Macrophage
cellule spumeuse

Si le cholestérol LDL plasmatique n'est pas utilisé pour une raison quelconque (par exemple un déficit en récepteur des LDL , ou un déficit en Apo B100 ou un régime trop riche en cholestérol), Les LDL ne sont plus catabolisés par la voie normal des récepteurs des LDL.
Ces LDL séjournent plus longtemps dans le plasma et vont s'oxyder.
Les LDL oxydées ne sont plus reconnues par leurs récepteurs physiologiques.
Elles seront épurées par des récepteurs situés au niveau de la membrane des macrophages (récepteur " scavenger ou éboueur ").

Ces LDL oxydées pénètrent dans le macrophage,
Il aura accumulation intracellulaire de cholestérol estérifié,
Avec transformation du macrophage en cellule-spumeuse (base de la lésion d'athérosclérose).
Ces cellules spumeuses d'origine macrophagique formeront après certains remaniements locaux les stries lipidiques
Qui donnera la plaque d'athérome = plaque fibreuse et fragile riche en cholestérol.
Les bords de cette plaque instable peuvent sous l'influence de facteurs mécaniques entraîner un accident thrombo-occlusif.



Carol Yager (USA), la femme la plus grosse de l'histoire, pesa environ 725 KG